

# がん疼痛治療における経口トラマドールの有用性と副作用の検討

伊藤 悠介<sup>1)</sup>, 平田 裕哉<sup>1)</sup>, 小田 浩之<sup>1)</sup>, 成田有季哉<sup>1)</sup>, 松山 茂子<sup>2)</sup>, 合田由紀子<sup>1)</sup>

## 要 旨

【目的】2010年9月より本邦で経口トラマドール塩酸塩製剤であるトラマールカプセル<sup>®</sup>（以下トラマドール）が使用可能となった。今回、当院におけるトラマドール使用実績、効果、副作用について検討した。

【方法】2010年11月から2011年9月までにトラマドールが導入された34例を対象とし、診療録をもとに使用量、使用期間、内服後1週間での鎮痛効果、副作用の有無などについて調査した。

【結果】対象は男性15例、女性19例。癌腫は消化器癌、泌尿器癌、乳癌・婦人科癌、血液癌、呼吸器癌、皮膚癌と多岐にわたっていた。疼痛の種類は内臓痛13例、骨転移痛10例、神経障害性疼痛7例、炎症痛4例。内服開始量は50–100mg（平均83mg）、維持量は50–200mg（平均100mg）。トラマドール内服期間は5–296日（平均59日）で、そのうち他剤に変更した例が11例あった。鎮痛効果について使用後1週間で良好（STAS-Jスコアで1点以下）だった例が75%以上であった。副作用については嘔気が26.5%、眠気が23.5%、便秘が17.6%で認められたが、トラマドール以外が原因と考えられた例も含まれていた。疼痛の種類によらずほとんどの例で良好な疼痛緩和が得られ、副作用も通常の対策により改善された。

【考察】トラマドールは低用量の強オピオイドと同等の鎮痛効果をもち、呼吸抑制・身体依存・精神依存・便秘などの副作用が少ないといわれている。また麻薬指定でないことから強オピオイドに比べ患者にとっても受け入れやすく、非オピオイド鎮痛薬のみで緩和できない症例のオピオイド導入薬として有用であると思われる。

## はじめに

2010年9月より本邦で経口トラマドール塩酸塩製剤であるトラマールカプセル<sup>®</sup>（以下トラマドール）が使用可能となった。トラマドールはWHOがん疼痛治療ラダー<sup>1)</sup>で第二段階の薬剤に位置づけられ、麻薬指定でないこと、副作用が少ない、神経障害性疼痛にも有効であるといった利点がある。市立札幌病院（以下当院）薬剤部においても、2010年11月から採用され使用可能となった。当院緩和ケアチームが初めてトラマドールを処方した

患者は、大変印象的な経過を示した。患者は82歳、男性で、9年前に市内某病院で受けた直腸がんに対するMiles手術直後から旧肛門部の耐え難い痛みを感じており、いくつかのペインクリニックに於ける神経ブロック治療やメンタルクリニックの治療によっても効果なく、日常生活に支障を来しているという訴えであった。このように辛い痛みをこれまで誰もわかってくれなかったというようなことを、綿々と訴えておられた。局所再発の所見はないので、肛門周囲に分布する陰部神経が手術により切断、障害されたことによる疼痛ではないかと考えられた。高齢で、オピオイド・ナイヴであることから、さっそく、採用となった

1) 市立札幌病院 緩和ケア内科

2) 同 緩和ケア認定看護師

ばかりのトラマドールを4カプセル分4でNSAID（エトドラク）に重ねて処方した。翌日訪床すると、痛みはNRS10/10から1/10になったと言われ、その翌日にはさっさと退院してしまったのである。それから1年以上経過した現在も外来通院でトラマドール内服を継続して、元気に生活しておられる。この患者が教えてくれたことは、高齢で、オピオイド・ナイーブの患者にも副作用が非常に軽く安全そうであること、確かな鎮痛効果があること、しかも、神経障害性疼痛にも、あたかもオピオイドと鎮痛補助薬を併用したかのように効果があるのではないかとということであった。この患者を第1号として、当院緩和ケアチームにおいてトラマドールを処方した患者について、その使用実績、効果、副作用などを調査し、がん疼痛治療における有用性と安全性について検討した。

## I. 方 法

2010年11月から2011年9月までにトラマドールが導入された34例を対象とし、診療録をもとに使用量、使用期間、内服後1週間での鎮痛効果（STAS-Jスコア<sup>2)</sup>で評価（表1）、副作用の有無などについて調査した。

## II. 対象症例

対象は男性15例、女性19例。年齢は平均69.1歳。癌腫は消化器癌16例、泌尿器癌7例、乳癌・婦人科癌5例、血液癌2例、肺癌2例、悪性黒色腫1例と多岐にわたっていた。対象患者の背景を表1に示した。

表1 STAS-Jのスコアリングによる疼痛評価

- 0：痛みなし。
- 1：時折の、または断続的な単一の痛みで、患者が今以上の治療を必要としない痛み。
- 2：中程度の痛み。時に調子の悪い日もある。痛みのため、病状からみると可能なはずの日常生活動作に支障をきたす。
- 3：しばしばひどい痛みがある。いたみによって日常生活動作や物事への集中力に著しく支障をきたす。
- 4：持続的な耐えられない激しい痛み。他のことを考えることができない。

## III. 結 果

疼痛の種類は内臓痛13例、骨転移痛10例、神経障害性疼痛7例、炎症痛4例。内服開始量は50-100mg（平均83mg）、維持量は50-200mg（平均100mg）。トラマドール内服期間は5-296日（平均59日）で、そのうち他剤に変更した例が11例あった。（表2）

経口トラマドール投与1週間後の疼痛をSTAS-Jスコアで評価した結果を図1に示す。

痛みが日常生活に支障を与えず、これ以上の疼痛治療を要さないレベルである、STAS-J≤1を有効例とした。全34例中、26例（76.4%）が有効例であった。痛みの種類別にみると、内臓痛、神経障害性疼痛において80%以上、骨転移痛の70%が有効例であった。炎症痛については被験者数が少なく、有効性は判断できなかった。

副作用については、図2に示すように、全34例中28例（82%）に生じ、嘔気（9例 26.5%）眠気（8例 23.5%）便秘（6例 17.6%）が多かった。そのうちトラマドール以外が原因と考えられた例も含まれていた。それぞれの副作用は内服継続困難になるほどのものではなく、制吐剤や下剤の使用あるいは経過観察により改善した。

表2 対象の背景

年齢	平均69.1±14.3歳（21歳-88歳）	
性別	男性15人	女性19人
原発部位	消化器癌（16例）	泌尿器癌（7例）
	婦人科癌（5例）	乳癌（3例）
	血液癌（2例）	肺癌（2例）
	悪性黒色腫（1例）	

表3 トラマドール投与の概要

疼痛の種類	内臓痛（13例） 骨転移痛（10例） 神経障害性疼痛（7例） 炎症痛（4例）
内服開始量	50－100mg/日（83.8±17.0mg/日）
維持量	50－200mg/日（100±37.9mg/日）
内服期間	5－296日（59.35±63.06日）
調査終了時の状況	
●疼痛解消により終了	4例
●強オピオイドへローテーション	11例
●経口不能により終了	4例
●その他	転退院により追跡終了 9例 内服継続 6例
※内服期間については調査期間内での日数	



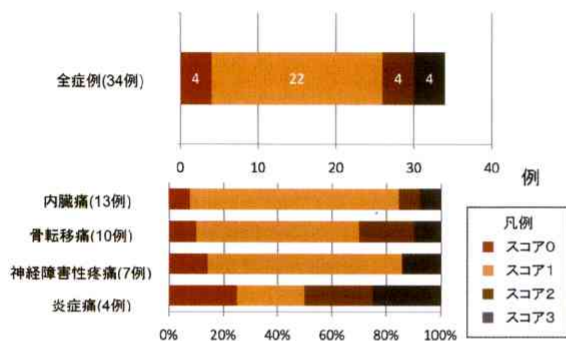


図1 トラマドールの鎮痛効果のSTAS-JIによる評価

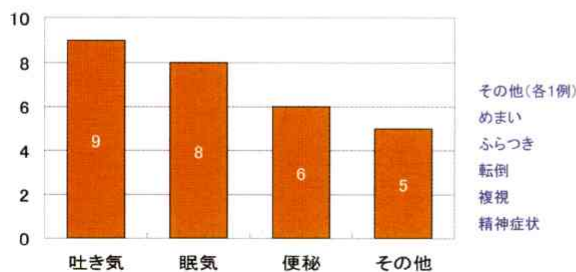


図2 トラマドールの副作用

#### IV. 考 察

##### (1) トラマドールの薬理

トラマドールはドイツのグリュエネンタール社がモルヒネよりも依存性の低い鎮痛薬の開発を目指して創薬された薬剤である。モルヒネと同様の、 $\mu$ オピオイド受容体を介した鎮痛作用を持つのに加え、ノルアドレナリンやセロトニンの再取り込み阻害作用があり、痛みの下降性抑制系の賦活による鎮痛効果も持つことが特徴である。トラマドールはCYP2D6によって代謝され、活性代謝物M1となるが、未代謝物は主にノルアドレナリンとセロトニン取り込み阻害作用が強く、 $\mu$ 受容体を介した鎮痛はほとんど示さない。一方M1は $\mu$ 受容体に対する親和性が高く、未代謝物の数倍の鎮痛効果をもつ<sup>3)</sup>このことはCYP2D6の活性が低い遺伝子多型を持つ例や薬物相互作用により阻害されている例では、未代謝物が蓄積するため鎮痛作用が弱く、増量によってノルアドレナリン・セロトニン取り込み阻害作用が強く出現し、精神症状の副作用がでる可能性があることを示唆している。

今回我々の扱った症例でもトラマドール内服期間中に、落ち着きのない行動をとったり、他人への配慮がなくなる例があった。ただし同時期にインターフェロンが投与されており、トラマドールによる副作用とは断定できなかった。

##### (2) WHO除痛ラダーと経口トラマドールの意義

トラマドールはがん疼痛治療でWHOが推奨する、3段階除痛ラダーにおいて第2段階の薬剤として位置づけられている。3段階除痛ラダーでは、疼痛治療の第1段階としてNSAIDs、など非オピオイドを使用し、それでも疼痛が緩和できない場合に第2段階として弱オピオイドを追加し、さらに痛みが残存・増強する場合には第3段階として強オピオイドを使用する。第2段階の弱オピオイドとしては従来、コデインリン酸とトラマドールの筋注薬が使用可能であった。トラマドール筋注剤（トラマール注100<sup>®</sup>）は4～5時間ごとに筋注しなければならず、長期にわたって鎮痛薬を必要とするがん疼痛の患者にとって負担がおおきく、使いにくい薬剤であった。一方、コデインリン酸は強オピオイド同様麻薬指定薬であり、増量による効果増強にも限界があり、モルヒネに代謝されて作用を示すことから副作用の面でもモルヒネとあまり変わりはないなど、強オピオイドの少量使用と比較してあまり優位な点はなかった。

このような事情から、本邦では第1段階で不十分な場合、第2段階を省略して、第3段階の強オピオイドを低用量で始める例も多かった。この、第2段階を省略した2ステップ方式と、原則にのっとり、3段階除痛ラダー方式を比較したランダム化試験が行われているが、2ステップ方式の方が鎮痛効果はすぐれていたが、副作用の頻度も多かったと報告されている<sup>4)</sup>。副作用を少なくする観点からは、軽度から中等度の、NSAIDsで緩和できない疼痛に対しては弱オピオイドの使用が有用であると考えられる。今回トラマドールの経口薬が使用可能となり、弱オピオイドの利点を活かした疼痛治療が可能となった。

##### (3) トラマドールの鎮痛効果、副作用

本邦で行われた第Ⅱ相臨床試験では、トラマドールは100mg～300mg/日の用量範囲で、91.6%の患者で鎮痛効果が認められている。副作用の発生率は

全体で74.2%、種類別にみると悪心33.9%便秘17.7%、浮動性めまい14.5%、食欲不振・傾眠・嘔吐が各11.3%であった。当院の結果もこれにほぼ類似していた。これらはすべて $\mu$ オピオイド受容体に作用する鎮痛薬に共通してみられるもので、トラマドールに特異的と考えられる副作用はなかった。用量の増加に伴って発現率が上昇した副作用もなかった。

4～24週間投与した、長期投与試験も行われており、投与終了・中止時に安静時の痛みの緩和状況が55.4%で良好、66.1%でほぼ良好以上であった。副作用発生率は全体で84.4%、長期投与に特有の副作用は認めなかった。また依存性形成を疑う結果も認めず、長期投与でも安全性に問題なく疼痛制御が可能と考えられた。<sup>5)</sup>

#### (4) 神経障害性疼痛に対する有用性

神経障害性疼痛への有効性が高いことは、トラマドールの利点といえる。

神経障害性疼痛のモデルマウス（坐骨神経結紮）に対してトラマドールを投与した研究では、モルヒネにみられるような坐骨神経結紮による鎮痛効果の減弱は認められず、結紮群・非結紮群で同程度の鎮痛効果を示した。<sup>6)</sup>

#### (5) モルヒネとの比較

オピオイド未投与の患者を対象にした、トラマドール投与群とモルヒネ投与群の第Ⅲ相二重盲検並行群比較試験で、安静時の痛みの程度（VAS）改善度、夜間睡眠状況について両群で大きな差を認めなかった。副作用発生率はトラマドール投与群の方が有意に低かった（トラマドール投与群70.8%vs モルヒネ投与群91.5%）。副作用の中では便秘の発生率が58.3%vs76.6%、悪心発生率が25%vs42.6%、嘔吐発生率が18.8%vs34%とトラマドール群の方が有意に少なかった。また便秘については程度もトラマドール群の方が軽度である傾向にあり、便秘を理由に投与中止となった例もモルヒネ投与群では認められたが、トラマドール投与群では認められなかった。

以上の結果から、軽度から中等度のがん疼痛の患者では、トラマドールを使用することにより、副作用を抑えつつモルヒネと同等の鎮痛効果が得られることが示された。

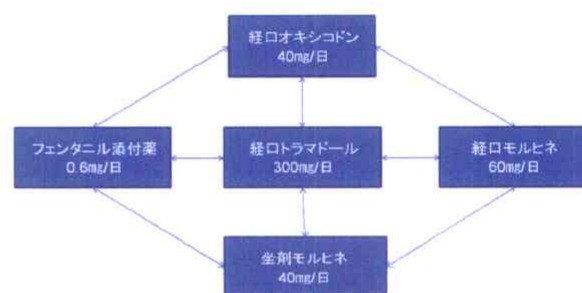


図3 トラマドールと強オピオイドの換算例  
（文献7から引用）

また、上記の比較試験においてトラマドール100～300mg/日のモルヒネに対する効力比は0.2と求められている。よってトラマドールからモルヒネに変更する場合には、トラマドールの定期投与量の1/5をモルヒネの初回投与量の目安とするのがよいと考えられる。さらにモルヒネと他の強オピオイドの効力比を考慮すると、トラマドールから強オピオイドへの換算は図3のようになる。<sup>7)</sup>

## V. 結 語

トラマドールは低用量の強オピオイドと同等の鎮痛効果があり、神経障害性疼痛については鎮痛補助薬の効果も併せ持ち、また便秘などの副作用が少ないとされている。

さらに麻薬指定でないことから強オピオイドに比べ患者にとっても受け入れやすいと思われる。がん診療に携わる医師にとっても、麻薬処方手続が不要であることは、処方が簡便であり使いやすい。これらのことから非オピオイドで鎮痛が達成できない、オピオイド・ナイブな患者に対するオピオイドの導入剤としてトラマドールは極めて有用であると思われる。

## 参考文献

- 1) 世界保健機構編 武田文和訳 がんの痛みからの解放—WHO方式がん疼痛治療法—第2版、1996
- 2) STASワーキンググループ編、STAS-J（STAS-J日本語版）スコアリングマニュアル、2007



- 3) Wojciech Leppert. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. Pharmacological Reports. 2009 ; 61 ; 978-992
- 4) 新城拓也. がん疼痛に対するトラマドールの役割. Kyo. No. 164
- 5) 廣内雅明 田中真美子 西村建志. 新薬紹介総説 がん疼痛治療薬トラマドール塩酸塩 (トラマール®) カプセル25mg・50mg) の薬理作用と臨床試験成績. 日本薬理学雑誌. 2011 ; 04 : 189-197
- 6) 吉沢一巳, 成田年, 今井哲司, 葛巻直子, 他. がん疼痛緩和の個別化医療をサポートする新たな製剤開発 神経障害性疼痛への効果も期待される『塩酸トラマドール徐放製剤』. 薬局 2010 ; 9 : 3248-3251
- 7) 余宮きのみ がんの痛みの治療は、さらに新しい時代へ. Kyo. No. 169

## Evaluation of the efficacy and side effects of oral tramadol on the treatment of cancer pain

Yusuke Ito<sup>1)</sup>, Yuya Hirata<sup>1)</sup>, Koji Oda<sup>1)</sup>, Yukiya Narita<sup>1)</sup>,  
Shigeko Matsuyama<sup>2)</sup>, Yukiko Goda<sup>1)</sup>

1) *Department of Palliative Care, Sapporo City General Hospital*

2) *Certified nurse in palliative care, Sapporo City General Hospital*

### Summary

In Japan, oral tramadol was approved for the treatment of mild to moderate cancer pain in September 2010. The purpose of this study was to evaluate the efficacy and side effects of oral tramadol in our hospital during an eleven month period from November 2010 to September 2011, through retrospective review of medical records of cancer patients.

In 34 patients who were prescribed oral tramadol, the initial dose, maintenance dose, dosing duration, analgesic effectiveness after one week and side effects were investigated. Diagnosis of cancer patients were conducted on the digestive system, urogenital system, respiratory system, hematologic system, and others. Profiles of pain revealed 13 visceral, 10 bone-metastatic, 7 neuropathic, and 4 inflammatory pain. Initial daily dose of tramadol was 50-100mg (mean 83mg), maintenance daily dose was 50-200mg (mean 100mg), dosing duration were 5-296 days (mean 59 days), and in 11 cases alternative opioids were exchanged for tramadol. Analgesic effectiveness was measured by STAS-J Score (Support Team Assessment Schedule-Japan score; 0-4 point), Over 75% of cases in whom scores were below 1 point, oral tramadol was recognized effective one week after first dosage. Side effects such as nausea and vomiting, drowsiness, and constipation appeared comparatively in high frequency, but they were not so severe.

Analgesic efficacy of tramadol seems equid lent to low dose strong opioids, when comparing to severe side effects such as respiratory distress and intractable constipation. Since the physical and psychiatric dependency of tramadol is very weak, it is not specified as a narcotic, and as such it is able to be accepted easily by opioid-naïve patients.